

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第58号 氏名 ARUMUGAM MATHIVANAN

論文審査担当者 主査 堀 修

副査 河崎 洋志

山田 正仁

学位請求論文

題 名 Role of GPR40 for fish oil PUFA-mediated BDNF synthesis in the monkey hippocampus

掲載雑誌名 J Alzheimers Dis Parkinsonism

第6巻第1号 1頁~12頁 平成28年3月掲載

血液中の遊離脂肪酸は細胞膜の構成成分やエネルギー源として必須の栄養素であるが、近年、シグナル分子としても注目されている。本研究では食事由来の脂肪酸に反応して細胞内の Ca^{2+} 動員をきたす GPR40 に着目して、ドコサヘキサエン酸(DHA)や魚油由来の ω 3 系多価不飽和脂肪酸(PUFA)の作用機序に関して検索した。具体的には、PUFA による GPR40 の活性化が brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の産生を惹起し、ニューロン新生やシナプス可塑性を担う可能性を検討した。

成体脳ニューロン新生が亢進している一過性脳虚血サルを対象とし、ニューロン新生が最大となる虚血第2週目に摘出した海馬歯状回組織とコントロール(非虚血)サンプルとを agonist ないし antagonist で処理後、ウェスタンブロットで比較した。着目したのは、mature-BDNF (m-BDNF) とその前駆体の pro-BDNF、および後者から前者へのプロセッシングを行う蛋白分解酵素である furin の3者である。GPR40 の agonist として DHA と魚油の2種を用い、特異的な antagonist として GW1100 を用い、これら3種のリガンドの刺激によって、正常および虚血後の海馬組織において、m-BDNF、pro-BDNF および furin の蛋白量がどのように発現変化するか注目した。

その結果、DHA と魚油に対しては m-BDNF と furin は有意な増加を、pro-BDNF は減少を示す一方、GW1100 に対しては m-BDNF の増加は有意に抑制されたのに対し、pro-BDNF は抑制されなかった。すなわち、GPR40 の agonist は furin の活性化により pro-BDNF から m-BDNF へのプロセッシングを増やし、反対に GPR40 の antagonist はそれを抑制していた。これらの発現変化は、正常(非虚血)および虚血後の海馬組織のいずれにおいてもみられたが、正常よりは虚血後組織に強く、かつ虚血後 day 7 より day15 の海馬に強い傾向がみられた。しかも、2種の PUFA の刺激効果は DHA より魚油の方が強かった。pro-BDNF から m-BDNF へのプロセッシングは、DHA や魚油を反応させた後短時間で生じ、GPR40 の発現増加と m-BDNF および furin の産生増加は同期していた。

以上より、あらかじめ海馬組織内にプールされていた pro-BDNF が、PUFA-GPR40 刺激によって活性化された furin によるプロセッシングを受け、m-BDNF が産生されると推定された。すなわち、「PUFA が学習/記憶能力を高める」という従来の常識は、「GPR40 と furin の活性化によって、細胞の内外にストックされていた pro-BDNF を用いて m-BDNF が産生される」結果であると解される。本研究は、PUFA が脳に果たす役割に関して PUFA-GPR40-furin-BDNF という新規の情報伝達機構の存在を指摘したもので、学位に値すると評価された。